

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

US 5428112  
US 5430211



Europäisches Patentamt  
Eur pean Patent Office  
Office européen d s brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 580 079 A1**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

Anmeldenummer: 93111376.5

Int. Cl.5: C08F 8/12

Anmeldetag: 15.07.93

Priorität: 22.07.92 DE 4224110

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
26.01.94 Patentblatt 94/04

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

D-65926 Frankfurt(DE)

Erfinder: Ahlers, Michael, Dr.  
Im Münchfeld 11

D-55122 Mainz(DE)

Erfinder: Glombik, Heiner, Dr.  
Südhang 16

D-65719 Hofheim am Taunus(DE)

Erfinder: Müllner, Stefan, Dr.

Friedrich-Ebert-Strasse 43

D-65239 Hochheim(DE)

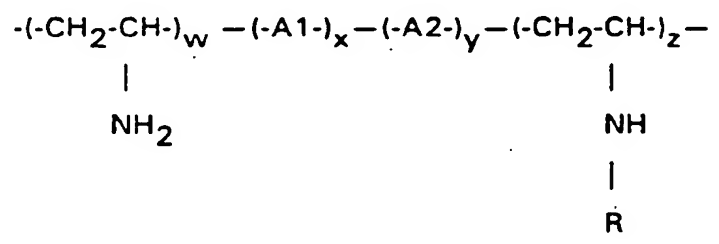
Erfinder: Walch, Axel, Dr.

Hans-Sachs-Strasse 5

D-60487 Frankfurt/Main(DE)

Vernetzte, stickstoffhaltige Vinylcopolymere, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen.

Es werden vernetzte, stickstoffhaltige Vinylcopolymere mit Einheiten der Formel I



und deren physiologisch verträgliche Salze, wobei in Formel I A1, A2, R, w, x, y und z die angegebenen Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel, Wirkstoffträger und Nahrungsmittelhilfsstoffe beschrieben.

EP 0 580 079 A1

A0

Die Erfindung betrifft vernetzte, stickstoffhaltige Vinylcopolymere und ein Verfahren zu deren Herstellung. Aufgrund ihrer Fähigkeiten, Gallensäuren zu adsorbieren, eignen sie sich als Arzneimittel insbesondere zur Senkung des Cholesterinblutspiegels. Sie eignen sich ferner für die Verwendung als Wirkstoffträger, als Nahrungsmittelhilfsstoff und Nahrungsmittelzusatzstoff. Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Gallensäuren haben eine wichtige physiologische Funktion bei der Fettverdauung. Als Endprodukte des Cholesterinstoffwechsels werden sie in der Leber synthetisiert, in der Gallenblase gespeichert und in den Darm abgegeben, wo sie ihre physiologische Wirkung entfalten. Der größte Teil der sezernierten Gallensäuren wird über den enterohepatischen Kreislauf wieder zurückgewonnen (ca. 20 - 25 g/Tag). Eine Unterbindung dieser Rückresorption vermindert den Gallensäurepool in der Leber und bewirkt so neben einer Stimulierung der Cholesterineigensynthese eine verstärkte Cholesterinaufnahme aus dem Blutkreislauf. Hierzu erhöht sich die Zahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf den Membranen der Leberzellen, so daß die cholesterinhaltigen LDL-Partikel beschleunigt katabolisiert werden und es zu einer Herabsetzung des Cholesterinanteils im Blut kommt.

Es ist bekannt, daß sich Gallensäuren an unlösliche, basische, vernetzte Polymere wie Polyethylenimine (vgl. z. B. EP-A-0379 161) oder Polyvinylimidazole (vgl. EP-B-0162 388) binden lassen und daher als geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine Hemmung der Gallensäurerückresorption im Darm, insbesondere im Dünndarm, wünschenswert erscheint, angesehen werden. Beispielsweise werden die chologene Diarrhoe nach Ileumresektion oder auch erhöhte Cholesterin-Blutspiegel auf diese Weise behandelt.

Für die als Lipidsenker in der Verwendung befindlichen Ionenaustauscherharze, wie Colestipol und Colestyramin, ist insbesondere eine sehr hohe Tagesdosis einzuhalten. Sie beträgt z.B. für Colestyramin 12 - 24 g, im Höchstfall 32 g, für Colestipol 15 - 30 g.

Diese hohe Dosierung sowie unangenehmer Geruch, Geschmack und Konsistenz erschweren die Patienten-Compliance.

Nebenwirkungen dieser Ionenaustauscherharze sind auch auf die mangelnde Selektivität (z.B. Avitaminosen) zurückzuführen. Für beide Präparate wurde eine therapeutische Bedeutung in Kombination mit anderen hypolipidämisch wirkenden Pharmaka wie Fibrate, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Probucol (vgl. z.B. M.N. Cayen, Pharmac. Ther. 29, 187 (1985) und 8th International Symposium on Atherosclerosis, Rome, Oct. 9-13, 1988, Abstracts S. 544, 608, 710) beschrieben, wobei die erzielten Effekte auch die Therapie von schweren Hyperlipidämien ermöglichen. Deshalb erscheint es bedeutungsvoll, bei dem gegebenen Wirkprinzip geeignete Stoffe ohne die Nachteile der gegenwärtig verwendeten Präparate zu finden.

Folgende Merkmale der genannten Präparate und insbesondere von Colestipol sind als verbesserungswürdig anzusehen:

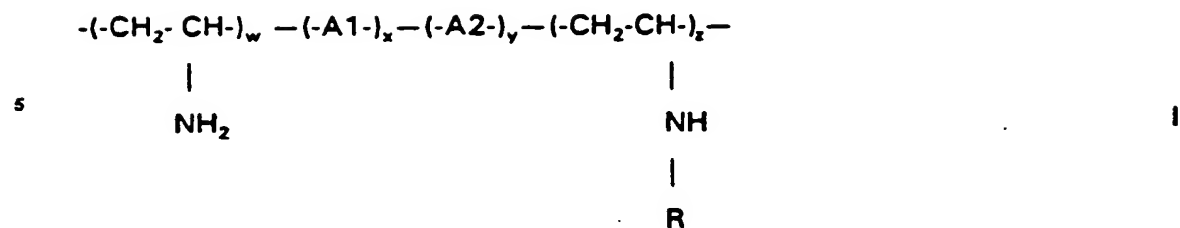
1. Die hohen Tagesdosen, die auf eine geringe Bindungsrate in isotonischer Lösung und auf teilweise Wiederfreisetzung der adsorbierten Gallensäure zurückzuführen sind.
2. Die qualitative Verschiebung der Gallensäurezusammensetzung der Galle mit abnehmender Tendenz für Chenodesoxycholsäure und die damit verbundene zunehmende Gefahr der Cholelithiasis.
3. Das Fehlen einer dämpfenden Wirkung auf den Cholesterinstoffwechsel der Darmbakterien.
4. Die zu hohe Bindungsrate von Vitaminen und Pharmaka, die Substitutionsbedarf an diesen Stoffen und Buttspiegelkontrollen eventuell erforderlich macht.
5. Nicht ausreichende Reinheit und Stabilität der Polymere (bei Colestyramin Gefahr der Abspaltung von Amino- und Ammonium-Gruppen).
6. Unzureichende Patienten-Compliance aufgrund a) der "sandigen" Konsistenz (Colestyramin = Hardgel-Polymer) und b) des unangenehmen Geruchs und Geschmacks.

Variationen zu den bisher verwendeten Präparaten wie z.B. Einführung von Spacern zwischen Ammonium-Gruppen und Polymerhauptkette im Fall des Colestyramins (EP-A-0 404 062) führen zu keiner entscheidenden Verringerung der beschriebenen Nachteile.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Verbindungen mit neuen Polymerstrukturen bereitzustellen, die Gallensäuren konzentrationsabhängig in hohem Maße binden. Darüberhinaus sollten diese Verbindungen die bestehenden Nachteile der bisher verwendeten Austauschharze nicht bzw. nicht mehr im bekannten Maße aufweisen.

Mit den unlöslich n, wasserbindenden, stickstoffhaltigen Vinylcopolymeren der Formel I gelingt die Lösung der Aufgabe sowie eine Überwindung der beschriebenen Mängel.

Die Erfindung betrifft daher vernetzte, stickstoffhaltige Vinylcopolymere mit Einheiten der Formel I



und deren physiologisch verträgliche Salze, wobei in Formel I

w 0,1 - 0,98,

x 0,0 - 0,8,

15 y 0,0 - 0,3 und

z 0,0 - 0,6 ist, wobei  $w + x + y + z$  gleich 1 ist,  $x = 0$  nur falls  $y \neq 0$ ,  $y = 0$  nur falls gleichzeitig  $x \neq 0$  und  $z \neq 0$  und  $R = R^4$  sind,

und worin

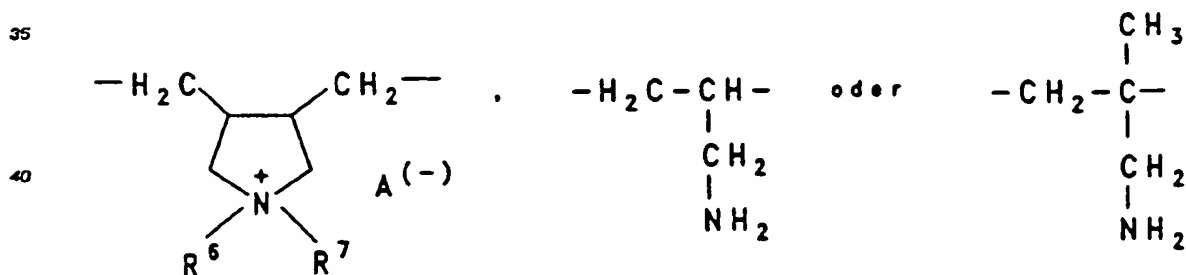
A1

20 1. für einen hydrolysestabilen Rest der Formel



steht, worin  $R^5$  ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 3 bis 18 C-Atomen, ein Cycloalkylrest mit 5 bis 8 C-Atomen, ein Phenoxy-, Toly-, 4-(tert. Butyl)-phenyl-, 4-Aminophenyl-, N-Carbazyl-, N-Imidazolyl-, 2-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylrest ist, oder

2. für einen hydrolysestabilen Rest der Formel

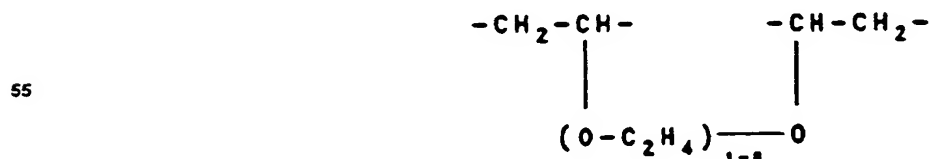


45 worin  $R^6$  ein Alkylrest mit 1 bis 18 C-Atomen ist,  $R^7$  H oder, falls  $R^6$  Alkyl mit 1 bis 6 C-Atome ist, ein Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen ist,

steht

A2

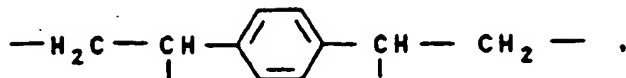
50 1. für den Rest eines hydrolysestabilen Vernetzers der Formel



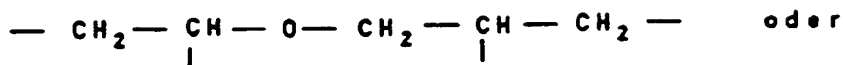
steht, oder

2. für einen Rest der Formel

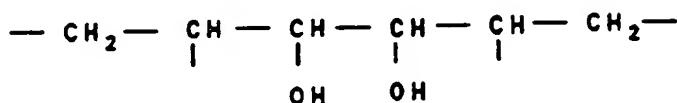
5



10



15



20

und worin

R für R<sup>1</sup>-X, R<sup>2</sup>-X, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> steht, wobeiR<sup>1</sup> einen Substituenten bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

25

1.  $-(CH_2)_n-CH_3$ , wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 21 ist, verzweigtes Alkyl mit 3 bis 21 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 21 Kohlenstoffatomen,
2. Cycloalkyl, Cycloalkenyl mit jeweils 5-12 Kohlenstoffatomen, ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Cycloalkyl oder Cycloalkenyl mit jeweils 5-12 Ringkohlenstoffatomen und
3. Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, wobei die Arylreste ein- oder mehrkernig sind, ein- bis dreifach substituiert sein können und Heteroatome enthalten können und

30

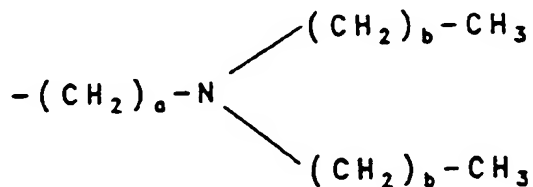
X eine Einfachbindung oder  
eine Brückengruppe oder ein Spacer ist,  
und

R<sup>2</sup> einen hydrophilen bzw. amphiphilen Substituenten bedeutet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

35

1.

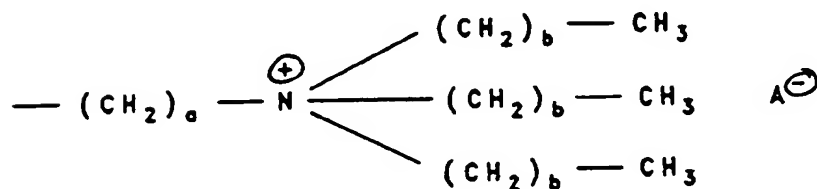
40



45

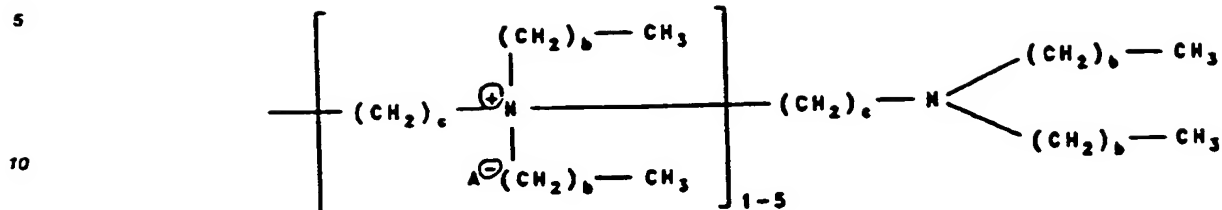
2.

50



55

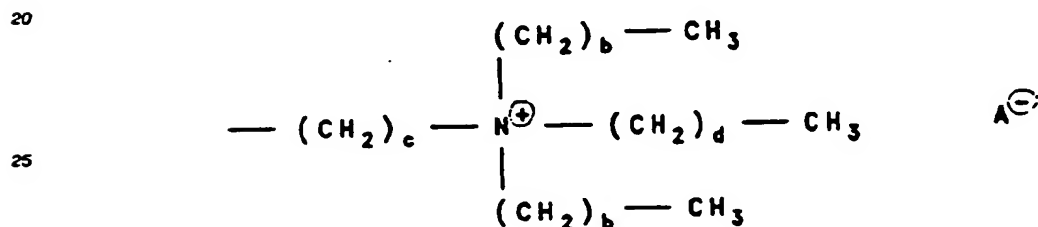
3.



4.  $-(CH_2)_c-B$ , wobei B einen über N gebundenen Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Morpholinyl-Rest bedeutet,

5.  $-(CH_2)_a-D^{\oplus}A^{\ominus}$ , wobei  $D^{\oplus}$  Pyridinium, Pyrimidinium oder Imidazolinium bedeutet, und

6.



wobei bei den unter 1. bis 6. angegebenen Substituenten

a eine ganze Zahl von 2 bis 16,

b null, 1, 2 oder 3,

c eine ganze Zahl von 2 bis 6,

d eine ganze Zahl von 6 bis 17 und

A ein physiologisch verträgliches Anion bedeuten,

$R^3$  für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1. einer Cholsäure, die über die  $3\alpha$ -OH- oder 24-COOH-Funktion direkt oder über einen Spacer gebunden ist,

2. einer Tauro- oder Glycocholsäure, die über die  $3\alpha$ -OH- oder Tauro- bzw. Glyco-Funktion direkt oder über einen Spacer gebunden ist, und

3. einen hydrophilen cyclischen Rest oder einen Glucopyranuronsäure-Rest, und

$R^4$  für einen vernetzenden Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

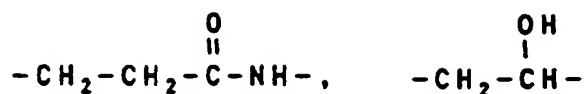
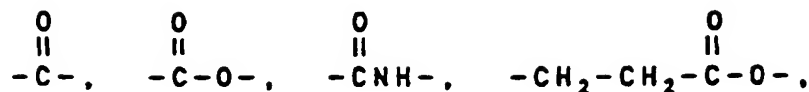
1.

$W-(CH_2)_e-W$  und

2.

$W-(CH_2-CH_2O)_f-CH_2-CH_2-W$

wobei W eine Einfachbindung,



ist, und wobei

e eine ganze Zahl von 3 bis 12,

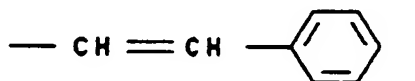
f eine ganze Zahl von 1 bis 6

bedeutet.

In den vorstehenden und folgenden Ausführungen steht: Aryl für einen ein- oder mehrkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 C-Atomen, wobei im Falle der mehrkernigen Reste die Arylgruppen miteinander kondensiert, über C-C-Bindungen oder über Brückenglieder wie -O-, -COO- oder -CONH- miteinander verbunden sind.

Ferner umfaßt der Begriff Aryl auch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit 1 Heteroatom oder 2 nicht benachbarten, gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Stickstoff.

Aryl steht insbesondere für Phenyl, Arylalkyl für Benzyl und Phenylethyl und Arylalkenyl für

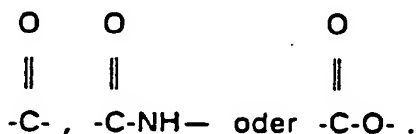


Beispiele für aromatische Reste mit 1 oder 2 Heteroatomen sind Reste der Chinolincarbon-, Benzimidazolcarbon-, Furancarbon-, Nicotin- und Cumarilsäure.

Die Cycloalkyl bzw. Cycloalkenylreste sind gegebenenfalls ein, zwei oder dreifach substituiert mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Resten, wobei im Falle der Mehrfachsubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sind. Entsprechendes gilt auch für die Substituenten am Aryl; als

Rest kommt z.B. ein Triethylbenzoesäurerest in Frage.

Das Brückenglied X bedeutet

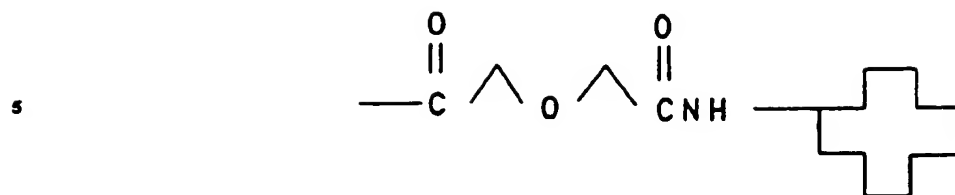


Der Spacer X besitzt die Formel



wobei im Fall von 3-8 Methylengruppen eine mittlere CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff ersetzt sein kann.

R<sup>1</sup>-X ist z.B. ein Rest der Formel

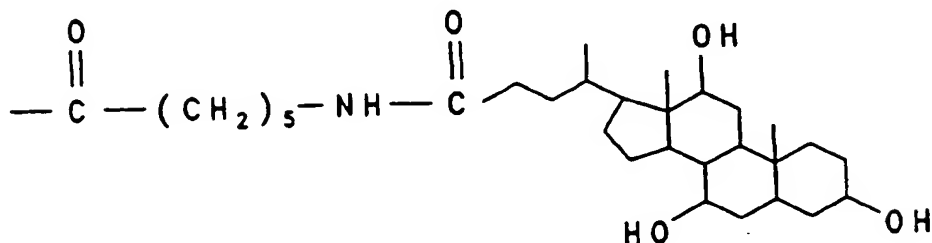


10

Ein Beispiel für R in der unter R<sup>3</sup> 1. erwähnten Bedeutung ist der Rest der Formel

15

20



25 Ein hydrophiler cyclischer Rest R gemäß R<sup>3</sup> 3. ist ein Cyclodextrinrest oder ein funktionalisierter 7 - 18gliedriger C-haltiger Azamakrozyklus mit 2 bis 4 Stickstoffatomen, und gegebenenfalls 2, 3 oder 4 Sauerstoffatomen, die durch Ethylengruppen getrennt sind, wie z.B. 1,4,7-Triazacyclononan, ein Cyclen- oder Cyclamrest oder 1,4-Diaza-18 crown 6.

Der Rest R<sup>1</sup> ist vorzugsweise hydrophob.

30

Sofern b in einer Struktur mehrfach vorkommt, so ist b gleich oder verschieden, c ist in einer Struktur immer gleich, W ist immer gleich.

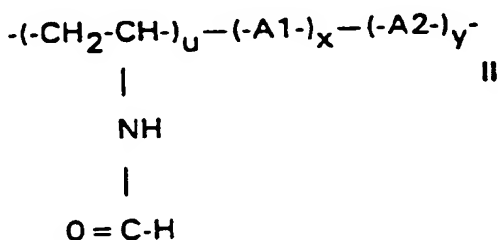
Die erfindungsgemäßen Vinylcopolymere mit Einheiten der Formel I sind verzweigt und vernetzt. Wie in der Polymerchemie üblich sind die in Formel I angegebenen Gruppen über das Gesamtpolymer statistisch verteilt bzw. gemäß ihrer Copolymerisationsparameter angeordnet.

35

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Vinylcopolymeren mit Einheiten der Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man aus Vinylformamid durch Copolymerisation eine Verbindung der Formel II

40

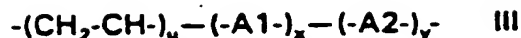
45



50 herstellt, wobei A1, A2, x und y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und u 0.1 - 0.98 ist, diese zu einer Verbindung der Formel III

55





5

10 worin A1, A2, x und y die zu Formel I und u die zu Formel II angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert, und anschließend gegebenenfalls nach üblichen Methoden derivatisiert, zu einer Verbindung mit Einheiten der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salzen.

Die vernetzten, stickstoffhaltige Copolymere werden hergestellt durch vernetzende Copolymerisation mit dem Monomeranteil A<sub>2</sub> oder durch polymeranaloge Vernetzung (Anteil R<sup>4</sup>) unter Verwendung von Vernetzern aus der Gruppe der Dialkylantien wie α,ω-Dibromalkane, Ditosylate, Diisocyanate oder aus der Gruppe der Disäuren, der Diacrylate und Diacrylamide oder der Diepoxide.

15 In Formel II steht u für die Summe aus w und z. In den erfindungsgemäßen Verbindungen liegen z Anteile als Derivat (R) und w Anteile als freie Vinylamineinheiten bzw. als deren physiologisch verträglich Salze vor. Die Derivatisierung der Vinylaminanteile u wird vorzugsweise so geführt, daß z kleiner als 0,6 mal w ist.

20 Bevorzugt sind Vinylcopolymere, bei denen R die Bedeutung R<sup>1</sup>-X, R<sup>2</sup>-X oder R<sup>3</sup> hat und bei denen gleichzeitig z 0,1 bis 0,3 ist. Falls R gleich R<sup>4</sup> ist, ist z vorzugsweise 0,0 bis 0,1.

Bei der Herstellung der Copolymerisate beträgt der Anteil an Gruppen A1 0 bis 80 %, vorzugsweise 0 bis 50 %, insbesondere 10 bis 30 %. Der Anteil an Gruppen A2 beträgt 0 bis 30 %, vorzugsweise 2 bis 20 %, insbesondere 5 - 15 %.

25 Das nachfolgende Reaktionsschema erläutert das Verfahren an einen Beispiel vernetzende Copolymerisation, z. B. mit y mal Triethylenglykol divinylether

30

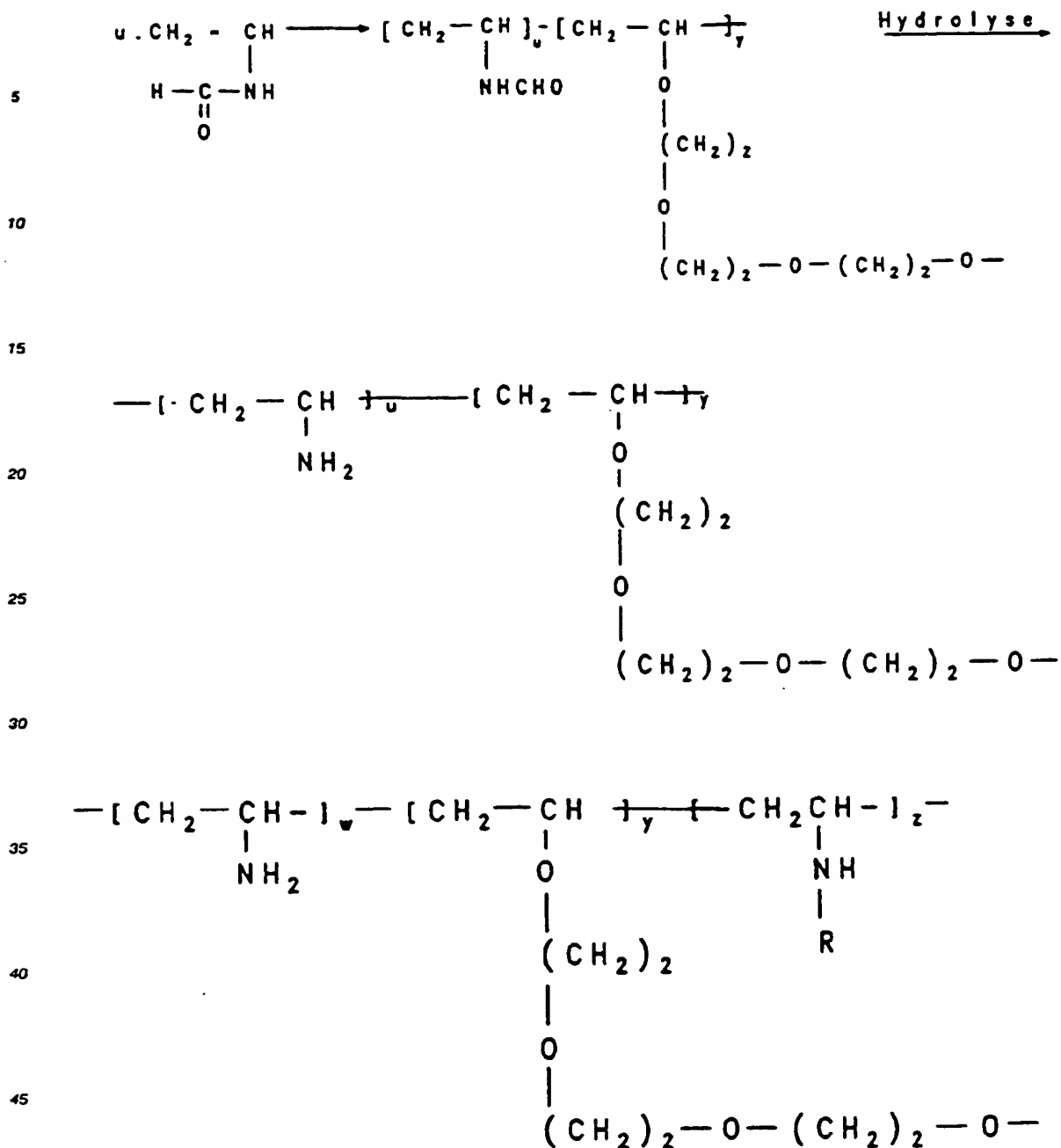
35

40

45

50

55



50 Aufgrund ihrer Eigenschaften können die Copolymere mit Einheiten der Formel I als Arzneimittel z.B. als Lipidsenker, als Sättigungsförderer, als Nahrungsmittelzusatz und Nahrungsmittelhilfsstoff verwendet werden. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verwendungen und Arzneimittel auf Basis der Verbindungen mit Einheit n der Form I I.

55 Durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die übliche Dosierung der bisher verwendeten Gallensäureadsorber zur Behandlung der Hypercholesterinämie erheblich gesenkt werden. Dadurch stellt sich das Problem der Dosierung und der Compliance nicht mehr. Zusätzlich wird die Compliance auch dadurch verbessert, daß die Verbindungen Softgel-Charakter besitzen, geschmacks- und geruchsneutral sind, so daß keine Geschmacks- und Geruchskompensatoren benötigt werden.

Die Effektivität der beschriebenen Wirkstoffe läßt sich durch spezielle Mikroformulierungen erhöhen. Hierzu werden die Verbindungen mittels verschiedener Techniken in quellbare Mikropartikel überführt (z.B. mechanisch, Mikronisierung). Mikropartikel lassen sich auch während der Synthese durch die Verfahrensführung, wie Latexpolymerisation, erhalten. Die quellbaren Mikropartikel zeichnen sich dadurch aus, daß der Wirkstoff auf einer sehr großen, adsorptiven Oberfläche verteilt ist, so daß die Gallensäure-Bindungsstellen gut zugänglich sind.

Als Darreichungsform können aus den Verbindungen Filmtabletten hergestellt werden, die in vitro die gleiche Wirksamkeit aufweisen wie die Verbindungen in Pulverform. Pro 250 mg Wirkstoff enthalten sie z.B. nur 40 mg pharmazeutisch übliche Hilfsmittel.

Die mit den Verbindungen zu erzielende Senkung des Serumcholesterinspiegels kann weiter verbessert werden durch gleichzeitige Verwendung von weiteren nicht systemisch wirkenden oder systemisch wirkenden Lipidsenkern (z.B. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) im Rahmen einer Kombinationstherapie.

Da die Verbindungen den enterohepatischen Kreislauf unterbrechen, eignen sie sich auch zum Einsatz bei oralen Vergiftungen.

Darüberhinaus können die Verbindungen aufgrund ihres Wasseraufnahmevermögens als Sättigungsförderer eingesetzt werden.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen gut quellbar sind und Säuren binden, können sie als Antacida zur Behandlung einer übermäßigen Magensäureproduktion eingesetzt werden und somit als Mittel gegen Gastritis und Ulcus ventriculi oder duodeni Verwendung finden.

Aufgrund ihrer Wechselwirkung mit Cholesterin sind die Verbindungen in der Lage, das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin zu adsorbieren. Der Anteil des Cholesterins der Nahrung wird damit gebunden und nicht vom Körper resorbiert.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Nahrungsmittelhilfsstoffe. So wird beispielsweise aus Milch oder Eibestandteilen Cholesterin adsorbiert. Die daraus resultierende Nahrungsmittel zeichnen sich durch reduzierten Cholesterinanteil aus.

Verbindungen mit Einheiten der Formel I sind als mucoadhäsive Transportsysteme für Wirkstoffe geeignet. Sie bilden stark hydratisierbare Polymermatrices, die Wasserstoffbrücken-bildende sowie kationische Gruppen besitzen, eine hohe Flexibilität der Polymerkette aufweisen und zusätzlich mit hydrophoben Einheiten substituiert sein können. Daher sind die Verbindungen in der Lage, die Verweildauer eines gebundenen oder adsorbierten Wirkstoffs im Magen oder Dünndarm zu verlängern. Sie werden als Wirkstoffträger an die Schleimschicht der Magen-Darm-Wand adsorbiert, wobei die positiv geladenen Gruppen der Copolymere mit den negativ geladenen Gruppen der endständigen Sialinsäuren der Mucinmoleküle in Wechselwirkung treten, um so einen verzögerten Transport der Wirkstoffe durch den Magen-Darm-Trakt zu bewirken. Gleichzeitig wird durch die Art der Wechselwirkung die Wirkstoffresorption verbessert.

#### In vitro Tests

In einem in vitro Test werden die Verbindungen auf ihre Gallensäure-Bindungs-Kapazität geprüft.

10 mg Polymerprobe werden in 18 ml Puffer (PBS, pH 7,4, 15 mM oder 37 mM) gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 2 ml Na-Taurocholat (37 mM) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die festen Polymer-Taurocholat-Komplexe werden durch Filtration abgetrennt. Die Bestimmung des Anteils an nicht gebundenem Taurocholat erfolgt mittels HPLC (Säule: RP-8<sup>®</sup> LiChrosorb; Eluent: Methanol/Citratpuffer pH 4 (Riedel de Haen)/Wasser 6:1:1).

Bei einem Mischungsverhältnis 1/4 (w/w) von Polymerprobe zu Natriumtaurocholat ergeben sich die folgenden Taurocholat-Adsorptionswerte im molaren Verhältnis:

Verbindung Beispiel 1) : 17 mol %

Verbindung Beispiel 2) : 25 mol %

Verbindung Beispiel 3) : 24 mol %

Verbindung Beispiel 5) : 26 mol %

Verbindung Beispiel 6) : 29 mol %

Verbindung Beispiel 7) : 25 mol %

Beispiele:

Beispiel 1

- 5 120 g Vinylformamid und 52 g Triethylenglykoldivinylether werden mit 1,4 g 4,4'-Azocyanopentansäure in Toluol gelöst und mit N<sub>2</sub> gespült. Es wird 30 min bei 60 °C und 6 h bei 70 °C gerührt. Das ausgefallene Polymer wird abgesaugt, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 161 g 152 g des Copolymers werden in 2,5 l halbkonz. HCl suspendiert und 2 h bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von 0,5 l konz. HCl wird  
10 weitere 6 h bei 80 °C gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, zur Einstellung des Hydrochloridgehalts in H<sub>2</sub>O resuspendiert und auf pH = 4 titriert. Es wird erneut in Aceton gefällt und mehrfach mit Aceton ausgerührt, bevor es bei 50 °C im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 117 g

Beispiel 2

- 15 60 g Vinylformamid, 8,6 g Triethylenglykoldivinylether und 0,6 g ACPS werden wie unter 1) beschrieben in 350 ml Toluol polymerisiert und anschließend hydrolysiert. Zur Hydrochloridgehalt-Einstellung wird in Ethanol/H<sub>2</sub>O 1:1 resuspendiert.

20 Beispiel 3

- 3 g Verbindung aus Beispiel 1 werden in 200 ml H<sub>2</sub>O bei pH 10 dispergiert und mit 0,55 g Dimethylchlorethylamin-Hydrochlorid versetzt und bei gleichem pH-Wert 8 h bei 80 °C gerührt. Das Polymer wird in Aceton gefällt, in H<sub>2</sub>O/Ethanol aufgenommen, auf pH = 4 titriert und erneut in Aceton  
25 gefällt und ausgerührt. Die Trocknung erfolgt bei 50 °C im Vakuum.

Beispiel 4

- 5 g Vinylformamid, 1,3 g Vinylimidazol, 1,4 g Triethylenglykoldivinylether und 0,07 g Azocyanopentansäure werden in 40 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird mit N<sub>2</sub> gespült und 6 h bei 60 °C gerührt. Nach  
30 Zugabe von 40 ml H<sub>2</sub>O und 60 ml halbkonzentrierter HCl wird 3 h bei 70 °C gerührt und nach Zugabe von 90 ml konz. HCl weiter 4 h bei 70 °C. Der Ansatz wird mit Aceton versetzt, das Produkt abgesaugt, in H<sub>2</sub>O suspendiert und mit NaOH auf pH 4 eingestellt. Es wird erneut in Aceton ausgefällt und mehrfach mit Aceton ausgerührt bevor es bei 50 °C im Vakuum getrocknet wird.

35

Beispiel 5

- 5,7 g Vinylformamid, 1,9 g N-Vinylimidazol und 0,1 g Azocyanopentansäure werden in 47 ml H<sub>2</sub>O gegeben, mit N<sub>2</sub> gespült und 7h bei 70 °C gerührt. Das entstandene Copolymer wird in Aceton gefällt, zur  
40 Hydrolyse in H<sub>2</sub>O gelöst und mit 2 Mol NaOH pro Mol Formamid-Anteil 6h bei 70 °C gerührt. Der Ansatz wird mit HCl auf pH 6 eingestellt, mit 1 Teil Methanol verdünnt und in Aceton gefällt. Substitutionsgrad laut NMR: 20 %.

Ausbeute: 5,0 g

- 2 g des Copolymers werden in 15 ml H<sub>2</sub>O mit NaOH auf pH 10 eingestellt, mit 0,36 g Dibromhexan (5 mol-%) und 120 mg NaOH versetzt und 6h bei 90 °C gerührt. Nach 1/2 h setzt die Gelbildung ein.  
45 Mit 1n HCl wird der pH-Wert auf 1 gestellt und durch Zugabe von Aceton invers gefällt. Bei pH 5 erfolgen 2 weitere Fällungen in Aceton. Ausbeute: 2,1 g

Beispiel 6

50

- Analog zu Beispiel 5 werden 5 g Vinylformamid und 2,8 g N-Vinylimidazol mit 0,11 g Azocyanopentansäure in 50 ml H<sub>2</sub>O 7h bei 70 °C polymerisiert. Anschließend erfolgt die basische Hydrolyse. Substitutionsgrad laut NMR: 32 %

Ausbeute: 4,4 g

- 55 1,5 g des Copolymers werden mit 0,26 g Dibromhexan und 84 mg NaOH in 15 ml H<sub>2</sub>O vernetzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 5. Ausbeute: 1,2 g.

## Beispiel 7

Analog zu Beispiel 5 werden 3,6 g Vinylformamid und 4,7 g N-Vinylimidazol mit 0,12 g Azocyanopentansäure in 52 ml H<sub>2</sub>O 7h bei 70 °C polymerisiert. Die basische Hydrolyse erfolgt mit 1,4 g NaOH.

5 Substitutionsgrad laut NMR: 53 %.

Ausbeute: 4,8 g.

1,5 g des Copolymers werden mit 0,24 g Dibromhexan und 77 mg NaOH in 15 ml H<sub>2</sub>O vernetzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 5.

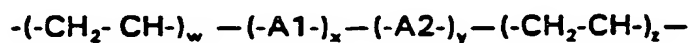
Ausbeute: 0,9 g.

10

## Patentansprüche

1. Vernetzte, stickstoffhaltige Vinylcopolymere mit Einheiten der Formel I

15



20



I

25

und deren physiologisch verträgliche Salze, wobei in Formel I

w 0,1 - 0,98,

x 0,0 - 0,8,

y 0,0 - 0,3 und

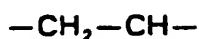
30 z 0,0 - 0,6 ist, wobei w + x + y + z gleich 1 ist, x = 0 nur falls y ≠ 0, y = 0 nur falls gleichzeitig x ≠ 0 und z ≠ 0 und R = R<sup>4</sup> sind,

und worin

A1

1. für einen hydrolysestabilen Rest der Formel

35

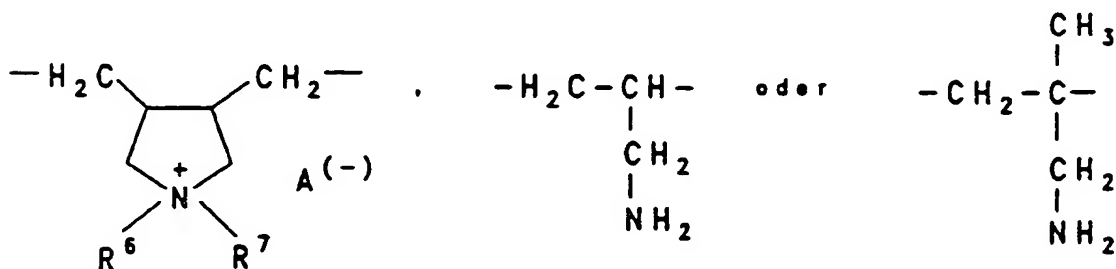


40

steht, worin R<sup>5</sup> ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 3 bis 18 C-Atomen, ein Cycloalkylrest mit 5 bis 8 C-Atomen, ein Phenoxy-, Toly-, 4-(tert. Butyl)-phenyl-, 4-Aminophenyl-, N-Carbazyl-,  
45 N-Imidazolyl-, 2-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylrest ist, oder

2. für einen hydrolysestabilen Rest der Formel

50



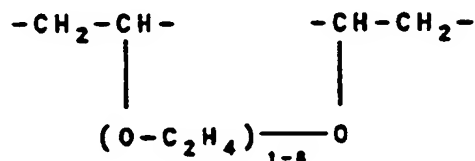
55

worin R<sup>6</sup> ein Alkylrest mit 1 bis 18 C-Atomen ist, R<sup>7</sup> H oder, falls R<sup>6</sup> Alkyl mit 1 bis 6 C-Atome ist, ein Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen ist,

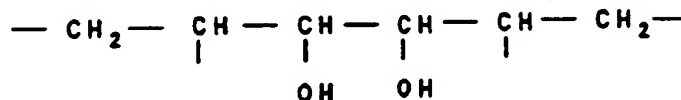
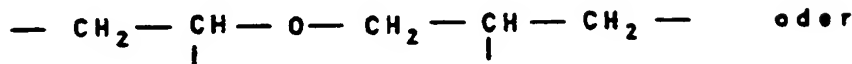
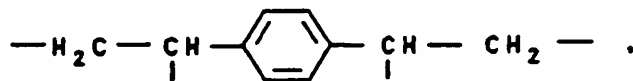
steht

A2

1. für den Rest eines hydrolysestabilen Vernetzers der Formel



steht, oder 2. für einen Rest der Formel



und worin

R für R<sup>1</sup>-X, R<sup>2</sup>-X, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> steht, wobei

R<sup>1</sup> einen Substituenten bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1.  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ , wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 21 ist, verzweigtes Alkyl mit 3 bis 21 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 21 Kohlenstoffatomen,

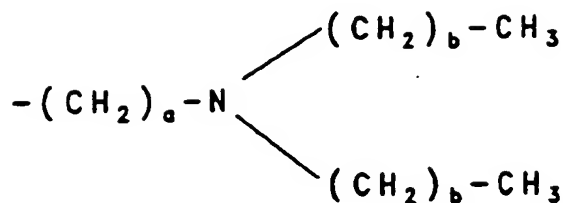
2. Cycloalkyl, Cycloalkenyl mit jeweils 5-12 Kohlenstoffatomen, ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Cycloalkyl oder Cycloalkenyl mit jeweils 5-12 Ringkohlenstoffatomen und

3. Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, wobei die Arylreste ein- oder mehrkernig sind, ein- bis dreifach substituiert sein können und Heteroatome enthalten können und

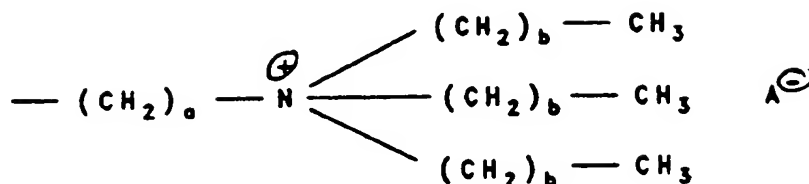
X eine Einfachbindung oder eine Brückengruppe oder ein Spacer ist, und

R<sup>2</sup> einen hydrophilen bzw. amphiphilen Substituenten bedeutet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

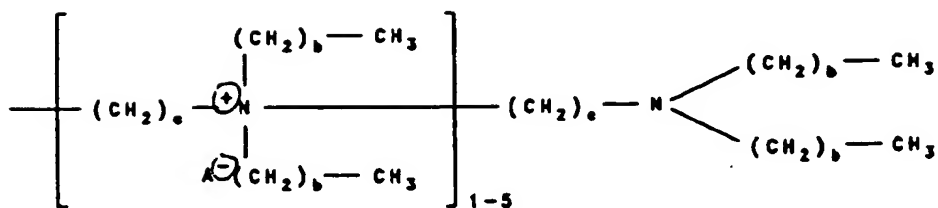
1.



2.



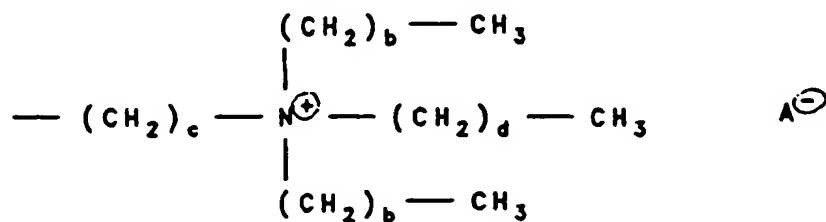
3.



4.  $-(CH_2)_c-B$ , wobei B einen über N gebundenen Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Morpholinyl-Rest bedeutet,

5.  $-(CH_2)_a-D^+A^-$ , wobei  $D^+$  Pyridinium, Pyrimidinium oder Imidazolinium bedeutet,

6.



wobei bei den unter 1. bis 6. angegebenen Substituenten

a eine ganze Zahl von 2 bis 16,

b null, 1, 2 oder 3,

c eine ganze Zahl von 2 bis 6,

d eine ganze Zahl von 6 bis 17 und

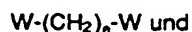
A ein physiologisch verträgliches Anion bedeuten,

$R^3$  für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1. inner Cholsäure, die über die 3- $\alpha$ -OH- oder 24-COOH-Funktion direkt oder über einen Spacer gebunden ist,

2. einer Tauro- oder Glycocholsäure, die über die 3 $\alpha$ -OH- oder Tauro- bzw. Glyco-Funktion direkt oder über einen Spacer gebunden ist und  
 3. einen hydrophilen cyclischen Rest oder einen Glucopyranuronsäure-Rest, und  
 für einen vernetzenden Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

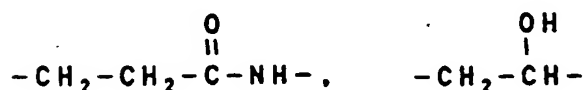
1.



2.



wobei W eine Einfachbindung,



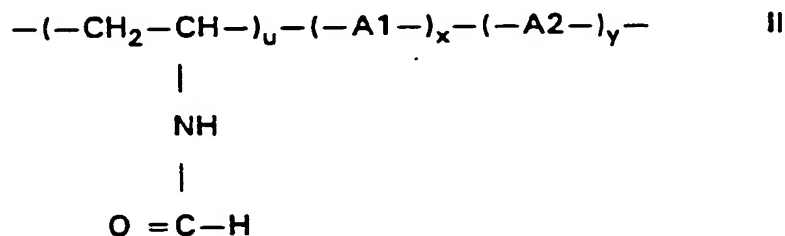
ist, und wobei

e eine ganze Zahl von 3 bis 12,

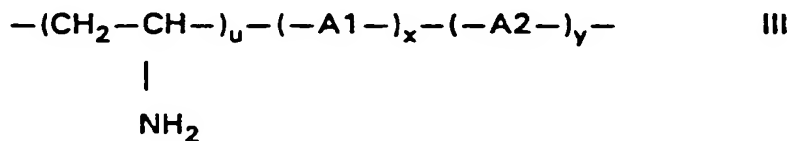
f eine ganze Zahl von 1 bis 6

bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung der Vinylcopolymere gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man aus Vinylformamid durch Copolymerisation eine Verbindung der Formel II



herstellt, wobei A1, A2, x und y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und u 0.1 - 0.98 (u steht für die Summe aus w und z) ist, diese zu einer Verbindung der Formel III



worin A1, A2, x und y die zu Formel I und u die zu Formel II angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert, und anschließend gegebenenfalls nach üblichen Methoden derivatisiert, zu einer Verbindung



dung der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Pharmazeutisches Präparat nhaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.
- 5 4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Arzneimittel.
5. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Hypolipidäikum.
6. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch als Sättigungsförderer, Nahrungsmittelzusatz oder  
10 Nahrungsmittelhilfsstoff.
7. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Adsorption von Cholesterin.
8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Antidot oder Antacida.
- 15 9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit systemisch oder nicht systemisch wirkenden Hypolipidämika.
10. Mikropartikel erhalten durch Gefriertrocknung oder Mikronisierung von Polyvinylaminen gemäß Anspruch 1.
- 20 11. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Wirkstoffträger.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 11 1376

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
A	DE-A-4 007 312 (BASF AG) * das ganze Dokument *	1	C08F8/12
	---		
A	EP-A-0 339 371 (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS INC.) * Ansprüche 1-10 *	1	
	---		
A	EP-A-0 216 387 (BASF AG) * Ansprüche 1-7 *	1	
	---		
A	EP-A-0 219 910 (STORK FRIESLAND B. V.) * Ansprüche 1-11 *	1	
	---		
A	EP-A-0 071 050 (BASF AG) * Ansprüche 1-8 *	1	
	---		
A	FR-A-1 587 554 (HOECHST AG) * das ganze Dokument *	1	
	---		
A	US-A-4 238 579 (W. J. LEONARD) * das ganze Dokument *	1	
	---		
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 208 (C-361)(2264) 22. Juli 1986 & JP-A-61 051 007 ( MITSUBISHI CHEM IND LTD ) 13. März 1986 * Zusammenfassung *	1	
	-----		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>21 OKTOBER 1993</b>	Prüfer <b>PERMENTIER W.A.</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b>			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument Δ : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überreifeinstimmendes Dokument	

EP FORM 1501 (03/91) (P. 0001)